



TRABALHO FINAL MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cirurgia II

O Gânglio Sentinela – passado, presente e futuro

Artigo de revisão

Patrícia da Silva Alves Pita Ferreira

MARÇO '2018



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cirurgia II

O Gânglio Sentinela – passado, presente e futuro

Artigo de revisão

Patrícia da Silva Alves Pita Ferreira

Orientado por:

Dr. Rui Serra Alves

MARÇO ‘2018

Abstract PT

Historicamente, a descoberta da biópsia do gânglio sentinela (GS) é atribuída a Morton e Cochran. No entanto, sabe-se que o percurso desta técnica começou muito antes, com inúmeros contributos que permitiram que o desenvolvimento da biópsia do GS seja considerado actualmente como um dos mais importantes feitos em Medicina. O procedimento baseia-se no facto de existir um primeiro gânglio linfático filtrador de células tumorais, cuja remoção permite actuar directamente na história natural do cancro, evitando a formação de metástases, melhorando assim o prognóstico dos doentes. Vários estudos ao longo dos anos puseram em evidência o papel da biópsia do GS no que concerne ao estadiamento, tratamento e prognóstico da doença oncológica, dos quais importa destacar o estudo ACSOG-Z0011, revolucionário ao demonstrar que biópsias positivas nem sempre implicavam a necessidade de realização esvaziamento axilar, com benefícios claros na morbilidade e sem prejuízo da sobrevivência a longo prazo. Não só a biópsia do GS tornou obsoleta a realização de esvaziamento ganglionar em alguns pacientes oncológicos, como permitiu estadiar de forma mais precisa, o que tornou a abordagem mais individualizada a cada doente. Nesta revisão refere-se a evolução histórica da biópsia do GS, quais as considerações actuais sobre a técnica e faz-se algumas reflexões sobre qual será o futuro da técnica, tendo em conta algumas alternativas que começam hoje a surgir.

Palavras chave

- Biópsia do gânglio sentinela
- Esvaziamento ganglionar
- História
- Recorrência loco-regional
- ACSOG-Z0011

Abreviaturas

EA – esvaziamento axilar

IHQ – avaliação imunohistoquímica

GS – gânglio sentinela

PCR – reacção em cadeia da polimerase

H&E – coloração hematoxilina-eosina

ICG – verde de indocianina

Abstract EN

Historically, the discovery of the sentinel node biopsy (SNB) is attributed to Morton and Cochran. However, it is known that this technique's path began many years before. Several past contributions allowed the development of the SNB to be considered nowadays as one of the most important breakthroughs in modern medicine. The procedure is based on the existence of one first lymph node that filtrates the tumour cells. If one removes this node, one prevents the formation of metastasis. This way it is possible to act directly on the natural history of the disease, improving patient's prognosis. Numerous studies throughout the years showed the importance of the SNB concerning cancer staging, treatment and prognosis. Of these, it is important to mention the ACSOG-Z0011, a revolutionary study that revealed that not every positive biopsy meant that an axillary lymphatic node dissection was needed. This has clear benefits in morbidity, without prejudice in terms of long-term survival. Not only the SNB turned the axillary lymphatic node dissection in some patients obsolete, but also allowed a more precise disease staging, which made each patient's approach more individualised. In this review it is referred the historical evolution of the SNB, the current considerations of the technique and some reflections are made about what the future holds for SNB, considering some new approaches to the technique that are arising

Keywords

- Sentinel Node Biopsy
- Axillary lymphatic node dissection
- History
- Local and regional recurrence
- ACSOG-Z0011

O Trabalho Final exprime a opinião da autora e não da FML

Índice

Introdução	9
Objectivos.....	9
Conteúdos	10
Um Passado com História – o aparecimento e evolução do GS	10
O princípio de tudo	11
Século XIX.....	12
O termo “Gânglio Sentinela”	14
Corante azul, linfocintigrafia e a sonda de detecção de raios gama	15
Morton e Cochran	16
Um Presente Actual – utilizações actuais da biópsia do GS.....	19
Cancro da Mama	19
Z0011	23
Técnica	25
Melanoma	27
Outras	28
Um Futuro (próximo) – as novas técnicas para detecção de GS.....	29
ICG.....	29
CEUS	30
SPIO	30
Conclusão - uma opinião pessoal sobre o GS.....	33
Agradecimentos	34
Bibliografia.....	36

Introdução

Objectivos

Desde a Antiguidade que existe interesse em estudar as vias linfáticas e em perceber o seu papel na disseminação de cancro. Ao longo dos tempos, várias foram as teorias propostas para a disseminação de tumores sólidos, que culminaram numa discussão sobre se o cancro seria desde logo uma doença sistémica ou se disseminaria inicialmente através dos gânglios linfáticos. Daqui resultou o aparecimento da dissecação radical de gânglios linfáticos e o esvaziamento ganglionar como forma de tratamento oncológico e prevenção da disseminação sistémica tumoral. Mais tarde, começou-se a perceber que se estava a tratar doentes sem metástases linfáticas, com os inerentes efeitos adversos de um esvaziamento ganglionar, sem benefícios na sobrevida. Foi com a introdução do conceito e da técnica do gânglio sentinela que se reverteu esta tendência.

Deste modo, o objectivo desta tese será evidenciar a importância actual da técnica do GS, recorrendo para isso a uma abordagem histórica do aparecimento do conceito, uma explicação teórica da técnica e respectivas aplicações práticas na cirurgia oncológica, em concreto no cancro da mama, melanoma, uro-genital e da zona da cabeça e pescoço. Por fim, será também feita uma reflexão sobre as perspectivas futuras da técnica, no âmbito do tratamento da doença oncológica, tendo também em consideração as novas alternativas que, embora neste momento sejam meramente circunscritas à área de investigação, poderão um dia vir a substituir a biópsia do gânglio sentinela .

Conteúdos

Um Passado com História – o aparecimento e evolução do GS

A biópsia do gânglio linfático sentinela constitui porventura o desenvolvimento mais importante, e também o mais recente, na área da cirurgia oncológica. Graças à informação que se obtém da biópsia do GS, a forma de ver a disseminação tumoral por via linfática e a visão anatómica das vias linfáticas mudou de forma determinante. A introdução desta técnica resultou num estadiamento mais correto e num melhor controlo da doença loco-regional, o que por conseguinte levou a uma melhoria na sobrevivência de pacientes com as mais diversas doenças oncológicas.

A técnica foi desenvolvida e publicada pela primeira vez em 1992, pelos médicos Donald L. Morton e Alistair J. Cochran¹, mas resultou de diversos avanços na área da Medicina – alguns tão antigos que nos poderíamos esquecer que serviram de inspiração a Morton e Cochran.



Imagem 1 – Dr. Donald L. Morton (esquerda) e Dr. Alistair J. Cochran (direita), os “pais” da técnica actual do GS

O princípio

Apesar de existirem relatos e descrições compatíveis com cancro que remontam a papiros do Antigo Egipto datados de 3000 AC, acredita-se que foi com Hipócrates que surgiu pela primeira vez a expressão *cancro*, entre 460-370 AC.

Hipócrates comparou a doença com um caranguejo, usando para isso a palavra grega para o animal – *Karsinos*. Alguns historiadores acreditam que tal deveu-se ao facto de a doença, tal como o animal, quando “agarra, já não volta a libertar”. Outros acreditam que as patas do caranguejo representam as protusões observadas quando a doença invade o tecido circundante. No entanto, e ao contrário do que é aceite actualmente, a visão Grega considerava que o cancro seria uma manifestação local de uma doença sistémica.^{2,3}

Os gânglios linfáticos foram descritos pela primeira vez também com Hipócrates, quando este mencionou uma patologia consistente com metástases nos gânglios linfáticos.

Já nas escolas de anatomia de Alexandria e usando animais vivos, foi Herophilus, em 300 AC, o primeiro a reparar que os vasos linfáticos terminavam em glândulas no mesentério. Mais tarde, Herasistratus, em 280 AC, descreve pela primeira vez o conteúdo leitoso destes mesmos vasos. No entanto, ambos pensaram que estes fossem vasos sanguíneos.²

Só muito mais tarde, em 1622, Gasparo Aselli² operou um cão vivo e “redescobriu” os vasos leitosos do mesentério e evidenciou a existência dos mesmos em muitos outros animais. Deste modo, foi o primeiro a estudar o sistema linfático de acordo com o método científico e de forma sistemática. No entanto, não foi com Aselli que adquiriram o nome de linfáticos – este optou por lhes chamar veias lácteas, postulando que estas eram importantes na absorção de quilo.

A descoberta destes vasos em humanos ocorreu em 1628 quando Gassendi e colegas examinaram os conteúdos abdominais de uma mulher, 1 hora após a sua morte. Posteriormente, vários estudos confirmaram a existência de vasos linfáticos como entidades separadas de artérias e veias.²

Thomas Bartholin², graças à dissecação de dois cadáveres, encontra o ducto torácico, publicando as suas descobertas em 1652. Percebeu ainda que a circulação linfática era independente e separada da circulação sanguínea. Foi também Bartholin que deu pela primeira vez o nome aos vasos linfáticos – *vasa lymphatica*. A palavra linfa vem do latim *lymph*a que significa “água de nascente límpida”. Mais tarde, outras investigações mapearam o sistema linfático, incluído a de Anthony Nuck, que injectou mercúrio misturado com estanho e cobre nos vasos linfáticos, para os tornar visíveis.² Tal experiência revelou-se fundamental para a descoberta e conhecimento da anatomia do sistema linfático.

Século XIX

O patologista alemão Rudolf Virchow foi um dos fundadores da medicina moderna e foi ele que sugeriu que os gânglios linfáticos funcionariam como filtradores do sistema linfático.² Há muito que se sabia que os gânglios linfáticos poderiam conter cancro, mas o processo para tal ocorrer continuava a ser um mistério, até à primeira metade do século XIX.

Em 1863, Virchow² propôs que o fluido linfático, em qualquer parte do corpo, drena através dos vasos linfáticos, para um gânglio linfático específico e, através deste e de forma subsequente, para os restantes gânglios, sendo os gânglios linfáticos o local de filtração da linfa. Este seu postulado deveu-se ao facto do patologista ter observado que o pigmento de carbono de uma pequena tatuagem num braço de um marinheiro, se observava em apenas um gânglio linfático, aquando a sua autópsia.² Acredita-se assim que a história do GS começa com Virchow.

Constant Sappey² estudou os vasos linfáticos usando a técnica de Nuck, delineando-os com mercúrio. Em 1874, publicou um atlas anatómico que incluía um estudo detalhado dos linfáticos cutâneos, que guiou os cirurgiões durante mais de um século.

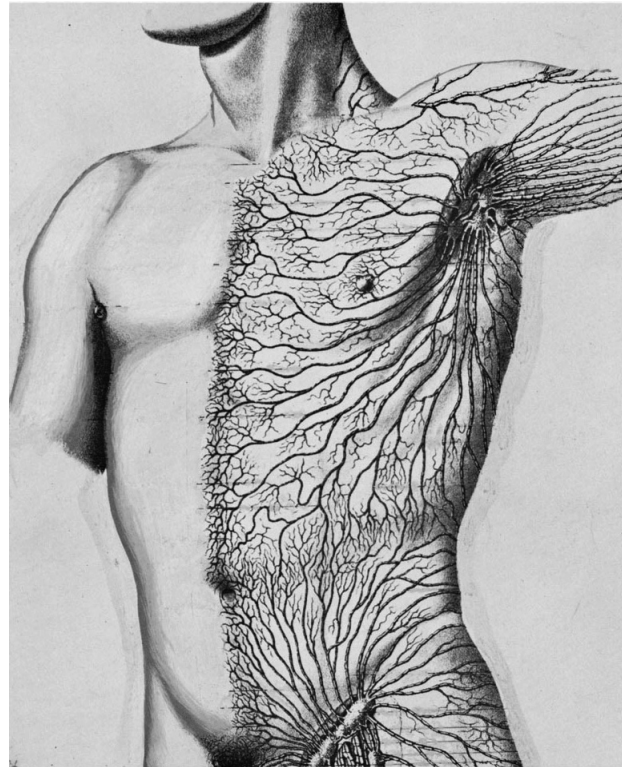


Imagem 2 – Sappey descreveu os padrões de drenagem linfática, referindo que certos locais (ex. a linha média) poderiam drenar para vários territórios ganglionares e que poderiam existir gânglios sentinelas fora destas, existindo uma grande variedade entre indivíduos.

Graças a estes estudos, a comunidade clínica começou a recomendar que o tratamento local do cancro deveria ser suplementado com terapia regional nos gânglios, de modo a aumentar a taxa de sobrevivência. Um destes clínicos foi o proeminente cirurgião Herbert Snow^{2,4}, que trabalhou no Cancer Hospital, em Londres, o primeiro centro de cancro mundial. Snow tinha um particular interesse no melanoma, sendo muitas vezes considerado o primeiro “melanomologista” do mundo. Em 1892, Snow publicou um artigo onde defendia a dissecação electiva de gânglios linfáticos no melanoma, onde menciona o trabalho de Virchow.^{2,4}

As descobertas de Virchow também inspiraram o conhecido cirurgião William S. Halsted², do Johns Hopkins Hospital, a desenvolver em 1894 a mastectomia acompanhada de esvaziamento ganglionar em bloco (conhecida como mastectomia de Halsted), no tratamento do cancro da mama. Torna-se assim evidente que a partir de Virchow existe uma crescente noção de que a actuação precoce na doença oncológica poderia ser curativa. Deste modo, defendia-se, ao contrário da noção grega, que o

cancro era uma doença local em que seria possível actuar de forma a prevenir que se tornasse sistémica.³

Mais tarde, em 1896, as técnicas de visualização dos vasos linfáticos foram modernizadas por Dimitrie Gerota² (1867-1939), que publicou a sua técnica (conhecido como o método de Gerota) utilizando um corante azul – azul da Prússia.

Fica assim claro como a cirurgia do sistema linfático se tornou um elemento crucial na cirurgia oncológica. A excisão do tumor primário foi combinada com a cirurgia regional aos gânglios, numa grande variedade de neoplasias malignas, incluindo cancro da cabeça e pescoço, cancro da mama, melanoma e neoplasias do trato gastrointestinal.

O termo “Gânglio Sentinela”

Morton e Cochran usaram o termo “sentinela”, para se referirem a um gânglio, num artigo revolucionário publicado em 1992¹. Deste modo, é frequente que se lhes atribua, e à sua equipa, a introdução do termo “gânglio sentinela”. Mas sabe-se hoje que antes deles, já outros teriam usado esse mesmo termo. Ramon M. Cabañas² estudou metástases em gânglios linfáticos derivadas de cancro do pénis, no final dos anos 60. Ele notou que o gânglio localizado externamente a 4,5 cm do tubérculo púbico era, muitas vezes, o primeiro gânglio afectado e chamou a este “GS”². Apesar de Cabañas ter usado o termo “sentinela” para o primeiro gânglio a ser afectado, a sua definição baseou-se na anatomia do sistema linfático. Tal contrasta com a definição usada por Morton, que se baseou na fisiologia da drenagem linfática. No cancro do pénis, a definição de Cabañas é facilmente postulada porque quase sempre o cancro do pénis se localiza no mesmo sítio da glândula. No entanto, no caso do cancro da mama ou ainda, e mais evidentemente, no melanoma, devido à diversidade de localizações que podem tomar, a situação já é diferente.

Nem Morton nem Cabañas foram os primeiros a usar o termo “GS”². Em 1966, Sayegh *et al.*² usaram o termo “GS” para descrever o gânglio primário que recebia a discreta drenagem linfática oriunda do testículo. Ainda antes disso, em 1960, Gould *et al.*² usaram o termo para descrever o gânglio linfático na junção entre as veias faciais anterior e posterior. Neste estudo, sobre cancro da parótida, descobriram que este era o primeiro gânglio a ser afectado quando se dava a disseminação do cancro da parótida,

pelo que o denominaram “GS”^{2,3}. Tal como Cabañas, Gould e colegas sugeriram que o GS se definia pela sua constante posição anatómica.

No entanto, sabe-se agora que a primeira pessoa a usar efectivamente o termo “GS” foi Leonard R. Brainwaite, que usou um corante azul para estudar a drenagem linfática do peritoneu em gatos e humanos.⁵ Em 1923, Brainwaite², depois de deitar o corante azul no peritoneu, excisou o gânglio linfático para onde o corante tinha drenado e chamou-lhe “glândula sentinela”.

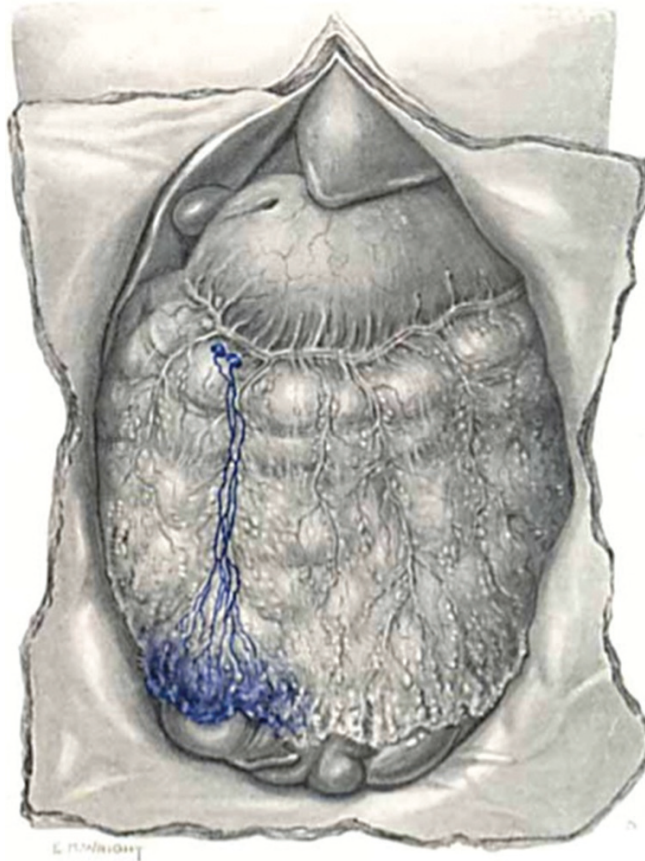


Imagem 3 - Imagem publicada por Brainwaite no The British Journal of Surgery que demonstrava a trajectória do corante azul que colocou no peritoneu, para estudar a drenagem linfática

Corante azul, linfocintigrafia e a sonda de detecção de raios gama

Acredita-se que primeiro registo de utilização *in vivo* do corante azul patenteado, que ainda hoje é frequentemente usado para visualização dos vasos linfáticos, terá sido em 1933 com Hudack e McMaster². Em 1950, Walker² foi o primeiro a usar isótopos para mapear a drenagem linfática. Em 1953, Sherman *et al.*² demonstraram que se podia

acompanhar a trajectória de ouro coloidal desde que era injectado por via intradérmica, até ser drenado nos gânglios linfáticos. A primeira imagem de nódulos radioactivos foi obtida por Sage e Gozun² em Nova Iorque, no ano de 1958, depois da administração de uma proteína coloidal chamada ouro-198 num cão. As imagens foram obtidas com um scanner que se mexia sobre o corpo. Só nos anos 70 foram introduzidas as sondas gama. A linfocintigrafia foi inicialmente usada para a avaliação de edema e também para a visualização dos gânglios extra-axilares, para se saber os limites da radioterapia paraesternal em pacientes com cancro da mama.

O primeiro registo de utilização intra-operatória da sonda de detecção de raios gama remonta ao ano de 1984². O paciente em causa tinha carcinoma rectal e recebeu uma injeção com um anticorpo contra o antigénio carcinoembrionico, marcado com iodeto-131. A intensidade da radiação gama registada no tumor era ligeiramente superior à intensidade registada no tecido circundante normal. Depois desta experiência, foram feitas tentativas de usar o mesmo dispositivo para detectar metástases de carcinoma do cólon em gânglios linfáticos.

Morton e Cochran

Como já foi explicado, o conceito de tumor inicialmente disseminado para um gânglio linfático específico foi descoberto mais de um século antes do artigo revolucionário de Morton, Cochran *et al.*, publicado em 1992¹. Um número considerável de investigadores já tinha previamente usado o termo “GS”, o corante azul já tinha sido usado para visualizar vasos linfáticos, a linfocintigrafia já existia, e já havia um sistema portátil, para ser usado nos blocos operatórios, para detecção de radiação gama.

Qual foi, então, o contributo de Morton e Cochran? Ao contrário do que era aceite à época sobre as metástases linfáticas, Morton e Cochran voltaram a trazer o conceito de Virchow sobre a drenagem linfática selectiva e propuseram que o melanoma metastático progredia de forma ordeira, primeiro para o GS e depois para um segundo ou (até mesmo terceiro) nível de gânglios linfáticos. Reintroduziram o método de Gerota para visualizar a drenagem linfática. Aprofundaram e avançaram os conhecimentos existentes sobre as metástases linfáticas, para além dos conceitos de Cabañas, Sayegh *et*

al., Gould *et al.*, e Brainwaite, que eram estáticos e baseados na anatomia², fixando uma localização para o GS.

O novo conceito, proposto e validado por Morton e Cochran, era dinâmico e baseado na fisiologia da drenagem linfática, que eles descobriram ser bastante variável de paciente para paciente. Mostraram também que existe frequentemente uma “janela de oportunidade” para operar e remover metástases linfáticas precoces, antes destas e do tumor primário originarem as metástases por via hematogénica, que são frequentemente à distância. O conceito que eles desenvolveram “encaixa” perfeitamente no actual objectivo de tratar de forma individual cada um dos pacientes e o desejo de preservar os aspectos funcionais e cosméticos.

Tendo em conta o contexto em que se inseriam, não é surpreendente que tenham sido estes dois homens a desenvolver o conceito. Foi na era da dissecação electiva de gânglios linfáticos que a equipa de Morton introduziu a técnica de linfocintigrafia em pacientes com melanoma no dorso, para determinar a drenagem linfática.² Em 1982, Cochran demonstrou que a proteína S-100 era um marcador extremamente sensível e capaz de detectar volumes mínimos de metástases do melanoma em nódulos linfáticos, um elemento essencial para um estadiamento correcto.²

Morton e Cochran começaram os seus estudos na área do GS, primeiro com animais, em meados dos anos 80, e depois expandiram as suas investigações a humanos. Apresentaram os resultados dos seus primeiros 100 pacientes no Congresso do Melanoma, da Organização Mundial de Saúde, em 1989, em Veneza. Talvez porque o conceito que propunham ter sido considerado por muitos como fantasioso, a sua investigação foi apenas aceite como poster – e houve muito pouco interesse nas suas descobertas. Intrépidos, prosseguiram as suas investigações e aumentaram a sua amostra de pacientes. Dos 194 pacientes que foram submetidos a linfadenectomia e que tinham um GS identificável, apenas 2 pacientes tinham exclusivamente gânglios “não-sentinela” a conter metástases de melanoma.²

É um facto pouco conhecido que o seu trabalho revolucionário tenha tido tanta dificuldade em ser publicado. Um jornal proeminente, a quem os autores enviaram inicialmente o seu manuscrito, recusou-se a publicá-lo porque os revisores simplesmente não conseguiam acreditar nos resultados. Um segundo jornal voltou a

recusá-los, e só 2 anos depois, um terceiro jornal aceitou finalmente publicar aquele que é actualmente um artigo proeminente e amplamente citado.²

Mais tarde, em 1994, Giuliano *et al.*,³ membros da equipa de Morton no John Wayne Cancer Institute, publicam pela primeira vez sobre a utilização da técnica da biópsia do GS no cancro da mama, ao conseguirem identificarem correctamente o gânglio-sentinela em 95% dos pacientes, usando apenas corante azul.⁶ Um pouco mais tarde, é relatado por Krag *et al.* a injeção de colóides rádio-marcados com detecção intra-operatória do GS, utilizando uma sonda de raios gama.^{3,6} De seguida, adicionou-se linfocintigrafia pré-operatória para melhor especificação da localização e número dos gânglios sentinelas. As diferentes metodologias usadas actualmente, baseiam-se nestas duas formas de mapear o sistema linfático, sendo que se sabe que é uma combinação do corante azul com os radioisótopos que dá a melhor percentagem de localização do gânglio-sentinela e a menor taxa de falsos negativos.⁶

O conceito de biópsia do GS baseia-se em 2 princípios básicos:³

- (1) A existência de um padrão de drenagem linfática ordeiro e previsível;
- (2) A existência de um primeiro gânglio linfático funcional e filtrador de células tumorais.

Com a expansão do uso da técnica, conseguiu-se recolher dados suficientes que provam a disseminação linfática sequencial e o “aprisionamento” de células tumorais nos primeiros gânglios linfáticos.

Com a era da biópsia do GS, muitos pacientes com cancro da mama, melanoma e cancro do pénis ou vulva, são poupados a uma dissecação ganglionar que não precisam, porque efectivamente não têm doença ganglionar. Deste modo, o estadiamento é mais preciso, consegue-se obter melhor informação sobre o prognóstico, o controlo da doença local é melhorado e existe evidência científica que a dissecação melhora a sobrevivência dos pacientes.^{2,7}

Um Presente Actual – utilizações actuais da biópsia do GS

Cancro da Mama

O estado dos gânglios axilares é vital para prever o *outcome* dos pacientes com cancro da mama num estadio precoce. A presença de metástases nos gânglios axilares reduz a sobrevivência a 5 anos em mais de 40% e aumenta as probabilidades de um tratamento falhar. Estudos mostraram que a biópsia do gânglio sentinela é uma boa ferramenta para a detecção de metástases axilares em 97% dos pacientes.⁸

O tratamento do cancro da mama, até há bem pouco tempo, passava pela mastectomia ou pelo tratamento cirúrgico conservador acompanhado de esvaziamento axilar. As complicações do EA incluem linfedema, dano dos nervos sensitivos, hemorragia, infecção, diminuição da mobilidade do ombro, dor crónica e formação de seroma e podem ocorrer em 20 a 55% dos pacientes.⁸

Actualmente, a biópsia do GS é o *standard* no tratamento cirúrgico e na avaliação do cancro da mama, pois demonstrou ser minimamente invasiva e eficaz na avaliação do envolvimento axilar.^{6, 8}

Deste modo, as recomendações clínicas atuais são:

- **Nódulos linfáticos sentinela não axilares**

Graças aos radioisótopos, está bem documentado que o local mais predominante de drenagem no cancro da mama é a axila.⁶ Mas uma pequena percentagem de pacientes tem gânglios sentinelas extra-axilares, pelo que importa perceber quando se deve biopsiar estes gânglios.

Cerca de 20-30% dos pacientes têm disseminação para localizações extra-axilares, por exemplo os nódulos da mamária interna, mas também os nódulos de Rotter (inter-peitoral), intra-mamários, supra ou infraclaviculares ou da axila contralateral. Não é boa prática clínica remover um destes gânglios extra-axilares, sem indicação clínica para tal. Seguindo tal recomendação, comprova-se que a taxa de recorrência local na zona da mamária interna ou área parasternal é inferior a 1%.⁶

Existem determinadas circunstâncias em que é útil a realização de biópsia do GS à cadeia da mamária interna – quando um paciente tem drenagem exclusiva para a mamária interna ou quando tem ausência de gânglios sentinelas axilares. Pacientes que

tenham nódulos linfáticos positivos na mama interna, tanto no exame objectivo como num TC abdominal, poderiam beneficiar de uma biópsia à cadeia da mama interna, mas não existem dados que mostrem um aumento na sobrevida ou no controlo local da recorrência, quando comparado com a utilização apenas de quimioterapia e radioterapia. Pacientes que tenham recorrência local depois de cirurgia axilar e que portanto poderão ver a sua drenagem linfática alterada, poderão beneficiar de biópsia do GS aos nódulos da mama interna.⁶

Como as metástases nodais extra-axilares são raras, a ressecção agressiva destes nódulos fora da axila, sem qualquer indicação clínica, revela-se desnecessária e com reduzido efeito no controlo da doença local e no aumento da sobrevida.

- **Envolvimento mínimo do gânglio sentinela**

Desde que a biópsia do GS se tornou o *standard* para o tratamento do cancro da mama, o escrutínio com que se examina os nódulos linfáticos tem vindo a aumentar. A introdução de novas técnicas na anatomia-patológica, como H&E, IHQ e PCR, provocaram o aumento da detecção de doença subclínica, pelo que se começou a colocar a questão de qual seria o tratamento e até se deveríamos tratar pacientes com doença “mínima” no GS.

A positividade do GS baseia-se no estadiamento do *American Joint Committee on Cancer*.⁹ Menos de 200 células tumorais isoladas ou depósitos tumorais com menos de 0,2 mm identificadas por H&E e/ou IHQ são classificadas como pN0(i+). Pacientes com alterações moleculares positivas na PCR mas sem metástases linfáticas detectadas pela histologia ou IHQ são classificadas como pN0(mol+). Ambas as classificações consideram que os nódulos são negativos, daí o *N0*, na classificação *p* patológica. A classificação de pN1mic é dada a pacientes com micrometástases maiores que 0,2 mm ou mais de 200 células tumorais.⁹

As recomendações clínicas atuais são a realização de EA em pacientes com metástases ganglionares no GS superiores a 0,2 mm, pois há estudos que mostram diferenças na recorrência local e na sobrevida, dependendo do tamanho das metástases encontradas a nível linfático. No entanto, alguns estudos revelam que não existe grande diferença estatística na recorrência local entre pacientes com células tumorais isoladas e

pacientes com nódulos negativos, pelo que é importante a continuação do estudo sobre micrometástases e o envolvimento mínimo do GS.⁶

- **Quando realizar a biópsia do GS?**

Antes da introdução da biópsia do GS, o estadiamento do cancro da mama era realizado pela dissecação axilar. Os resultados destas dissecações determinariam o tratamento, seja quimioterapia, seja radioterapia. Pacientes que realizassem quimioterapia pré-operatória neo-adjuvante, nunca sabiam verdadeiramente o seu estado nodal pré-tratamento, mas à época isto tinha um efeito reduzido nas opções cirúrgicas e de tratamento. Com a mudança de paradigma na Cirurgia para a realização de biópsia do GS para estadiamento axilar, surge a controvérsia do *timing* em que se deve realizar a biópsia quando se realiza quimioterapia neoadjuvante. Actualmente, pacientes que recebam quimioterapia neoadjuvante, são obrigados a realizar EA.

Duas escolas de pensamento surgiram no meio deste debate – a primeira defende que se deve realizar biópsia do GS antes da quimioterapia neoadjuvante. A segunda defende que se deve realizar depois.

A realização da biópsia do GS antes da quimioterapia neoadjuvante tem as suas vantagens, na medida em que o estado nodal pré-tratamento do paciente é conhecido. Além disso, se o estado nodal do paciente é negativo, evita-se a realização de EA. O debate actual prende-se exactamente sobre a importância deste “estado nodal pré-tratamento”. Enquanto que no passado, o estado nodal poderia determinar o tipo de quimioterapia ou a adição de taxanos ou trastuzumab, actualmente a decisão do tratamento é fundamentalmente baseada na dimensão clínica do tumor e na patologia da biópsia ao tumor primitivo. Deste modo, esta abordagem pode atrasar o começo de quimioterapia e submeter eventualmente o paciente a duas cirurgias, mas é aquela que dá o melhor estadiamento regional.⁶

A segunda abordagem foi estudada por várias instituições de forma prospectiva, realizando biópsias do GS depois de quimioterapia neoadjuvante, em conjunto com dissecações completas dos nódulos da axila. A esperança é que se consiga provar que a biópsia do GS pode ser feita com segurança e com resultados satisfatórios, após a quimioterapia neoadjuvante.⁶ A vantagem clara desta abordagem é que não adia o início da quimioterapia e permite que os pacientes façam apenas uma cirurgia. Este método

permite também que a doença metastática desapareça com quimioterapia apenas, diminuindo o grau de estadiamento dos nódulos. Muitos estudos mostram em 20-30% dos casos uma resposta completa nos nódulos linfáticos axilares, depois de quimioterapia neoadjuvante. Esta taxa poderá ainda ser maior nos casos em que há apenas micrometástases nos gânglios. Outra potencial vantagem desta abordagem é que o estado nodal pós-tratamento poderá ser mais importante para os médicos decidirem quem beneficia de radiação pós-mastectomia que o estado pré-tratamento. Importa no entanto perceber se a realização da biópsia do GS depois da quimioterapia neoadjuvante tem ou não resultados precisos, pelo que foram realizados vários estudos, como o NSABP B-27, que mostraram resultados estatísticos comparáveis entre a realização da biópsia do GS antes ou depois da quimioterapia neoadjuvante, evidenciado que a biópsia pós-tratamento é igualmente precisa e com equiparável taxa de falsos negativos.⁶ Apesar destes resultados serem promissores, é importante que se invista em estudos mais alargados, controlados e randomizados, que solidifiquem a evidência científica na realização da biópsia do GS depois da quimioterapia neoadjuvante. Existe também necessidade de investigar a recorrência regional nos pacientes que não fizeram EA, depois de uma biópsia negativa do GS e quimioterapia neoadjuvante.

Percebe-se que, como a decisão para realizar ou não quimioterapia neoadjuvante é actualmente maioritariamente baseada nas características clínicas do paciente e do tumor primário, a utilidade de saber o estado do GS previamente ao tratamento é cada vez menor. Assim, a realização da biópsia do GS depois da quimioterapia neoadjuvante permite reduzir o número de intervenções cirúrgicas a que se submete o paciente e limita as morbilidades pós-operatórias.

Z0011

A biópsia do gânglio sentinela eliminou a necessidade de EA em pacientes com nódulos negativos, mas quando se detectava nódulos positivos na biópsia do GS, submetia-se sempre as pacientes a EA completo.¹⁰⁻¹²

O estudo Z0011 do *American College of Surgeons Oncology Group* é o primeiro estudo de fase 3 que compara a biópsia do GS isolada versus o EA completo, em pacientes com nódulos positivos.^{6, 10-12}

Este estudo começou em 1999 com mulheres com cancro da mama com estadio T1 ou T2 invasivo e que clinicamente tinham nódulos negativos mas que tinham metástases em 1 a 2 GS, demonstrado apenas por H&E. Excluíram-se as pacientes com 3 ou mais nódulos positivos ou que tivessem metástases identificadas por IHQ. Posteriormente, e de forma randomizada, as mulheres eram divididas em dois grupos, sendo no primeiro submetidas a EA e no segundo não recebiam nenhuma intervenção axilar específica. Todas as mulheres foram submetidas a tumorectomia e radioterapia, sendo que uma grande maioria (96% no 1º grupo e 97% no 2º) recebeu também quimioterapia. Para além disso os dois grupos eram randomizados de forma a balançar entre eles três factores: idade (>50 versus ≤ 50 anos), estado da expressão do receptor tumoral (positivo vs. negativo) e tamanho do tumor (≤ 1 cm; > 1 cm mas ≤ 2 cm ou > 2 cm).^{6, 10, 11}

O estudo foi desenhado de maneira a poder avaliar a sobrevivência global e a sobrevivência livre de doença, colocando a hipótese da não inferioridade clínica da biópsia do GS isolada, que por si só teria uma sobrevivência de 5 anos de não menos de 75%, daquela que seria observada no grupo do EA. Estimaram que seria necessário incluir 1900 pacientes no estudo e que depois de 500 mortes poderiam confirmar a não-inferioridade com 90% de confiança. O estudo terminou precocemente devido à dificuldade em recrutar pacientes e devido à reduzida taxa de mortalidade. Quando o estudo parou, só se tinham observado 94 mortes e estimaram que seriam necessários mais de 20 anos de seguimento para observar as tais 500 mortes.^{6, 10, 11}

Das 891 pacientes admitidas no estudo, 445 foram atribuídos ao grupo do EA e 446 ao grupo da biópsia do GS. Posteriormente, 35 foram excluídos, 24 do 1º grupo e 10 do 2º, por não terem assinado o consentimento informado. Depois da tumorectomia 32

pacientes do 1º grupo foram excluídos por não terem realizado EA e 11 pacientes do 2º grupo foram excluídos por terem realizado EA.^{10, 11}

A sobrevivência global entre os dois grupos no período de *follow-up* de 6,3 anos (mediana) não foi estatisticamente relevante ($P=0,008$). Descobriram também que se estes dois grupos fossem estratificados pela expressão do receptor tumoral, também não existia diferença estatística significativa. A sobrevida a 5 anos livre de doença também não evidenciou diferença estatística significativa, sendo que o mesmo aconteceu nos resultados da taxa de recorrência local em 5 anos e a sobrevida livre de recorrência loco-regional.^{6, 10, 11}

Assim, concluíram que para estes pacientes específicos, com cancro da mama T1 ou T2 invasivo, com 1 a 2 GS positivos com H&E, submetidos a cirurgia conservativa e radioterapia, não existe vantagem no EA, pois não ficou demonstrada vantagens quer na sobrevida, quer na morbi-mortalidade pós-operatória.^{6, 10-12}

Existe alguma controvérsia em redor do estudo Z11. Uma das críticas mais óbvias é o falhanço em recrutar o objectivo inicial de pacientes, mas com um total de 891 pacientes, é o maior estudo de fase 3 sobre EA em mulheres com GS positivo. O estudo foi capaz de provar com significância estatística a não inferioridade colocada em hipótese com as pacientes recrutadas para o estudo, pelo que seria pouco provável que os resultados se alterassem se tivessem cumprido o objectivo inicial. Outra crítica ao estudo foi que o período de *follow-up* era demasiado curto para perceber a diferença na sobrevida. Tal como indicado noutros estudos, o tempo habitual para a recorrência linfática varia entre os 14,8 meses e os 33 meses, o que torna a margem dos 6,3 anos bastante confortável. Alguns críticos afirmaram que o estudo incluía poucos pacientes ER positivos e poucas mulheres jovens. Numa análise exploratória do estudo Z11, mostrou-se a inexistência de uma tendência para o aumento da recorrência loco-regional, com base no estado da expressão do receptor tumoral. Apesar de apenas 16% da população em estudo no Z11 ser ER negativo, investigadores posteriormente demonstraram que a expressão do receptor tumoral não é um bom preditor da recorrência linfática. Em relação à idade jovem, no estudo Z11 idade jovem era um preditor para a recorrência loco-regional, mas esta devia-se a taxas aumentadas de recorrência de cancro da mama primário ipsilateral e não recorrências linfáticas. Sabe-se

que estas recorrências são mais frequentes em mulheres jovens e que a recorrência linfática é rara nesta faixa etária.^{6, 11}

Apesar destas críticas, o estudo Z11 conseguiu mudar a maneira de pensar e actuar no cancro da mama e assiste-se a uma mudança de paradigma no EA completo em pacientes com nódulos positivos, com benefícios claros na morbi-mortalidade pós-operatória, sem prejuízo da sobrevida a longo prazo.

Técnica

O procedimento mais comum e amplamente utilizado na biópsia do GS passa por injectar, na zona peri-areolar ou peri-tumoral, um corante azul (azul de metileno ou azul de isosulfano) em associação com marcadores radioactivos no pré-operatório, sendo o mais frequentemente utilizado o nanocolóide marcado com tecnécio-99, existindo também alguns centros que utilizam o molibdénio-99.^{8,13}

A técnica mais aceite para a biópsia de GS é a injeção de corante por via intra-parenquimal, mas dados recentes sugerem que a técnica por via intradermal é altamente precisa e poderá aumentar a taxa de identificação de GS (97% de sucesso quando comparada com 78% de sucesso se usada a via intra-parenquimal). Tal pode dever-se a uma rede linfática muito desenvolvida na pele que cobre a mama.⁸

Posteriormente, utiliza-se uma sonda de radiação γ para medir a contagem de isótopos na zona supraclavicular, infraclavicular, paraesternal e axilar, sendo normalmente identificado uma zona *hot spot* na axila ipsilateral.⁸

Depois, faz-se uma incisão justamente acima do nível do *hot spot*, ou, na ausência deste, imediatamente abaixo a linha axilar, permitindo assim que todos os nódulos azuis e/ou quentes, bem como os palpáveis, sejam identificados. Estes são removidos até que a radiação γ diminua para um valor previamente estabelecido. Normalmente, esta técnica permite identificar e remover 1 a 3 nódulos.⁸

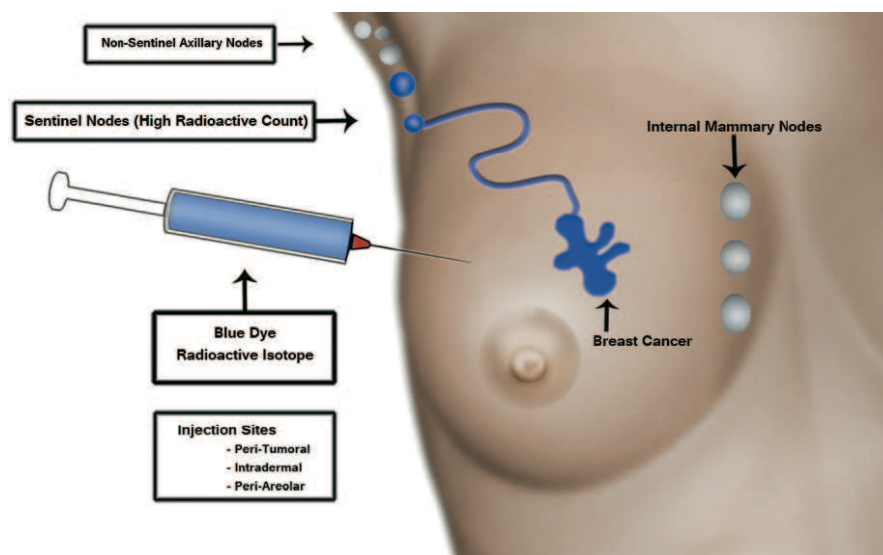


Imagem 4 - Injecção de corante azul em vários locais, permitindo a identificação de GS na mama

A utilização dupla de corante azul e radioisótopos afigura-se como um excelente método para detecção do gânglio sentinela, sendo actualmente o *gold standard* para a biópsia do GS existindo vários os estudos que demonstram o sucesso nesta técnica dupla, com uma taxa de identificação dos gânglios sentinela que ronda os 96% e com uma taxa de falsos-negativos de 7.3%.¹³

No entanto, verifica-se que esta técnica nem sempre é perfeita, destacando-se as seguintes desvantagens:

- Utilização de radioisótopos que se degradam com o tempo;
- Fabrico mundial dos radioisótopos limitado a um número reduzido de reactores;
- Necessidade de profissionais altamente especializados na área de medicina nuclear;
- Relutância dos pacientes em serem expostos a radiação.

Estes factores levam a que a biópsia do GS tenha atingido um *plateau*, apesar da incidência de cancro continuar a aumentar. Em 500000 pacientes estimados que beneficiariam do procedimento, apenas cerca de 60% efectivamente o recebem nos países desenvolvidos. Este número desce drasticamente se pensarmos num país em desenvolvimento, como a China que apresenta um valor de 5% pacientes submetidos a biópsia do GS.¹³ Estas limitações na técnica mais comum da biópsia do GS, levaram a que surgissem métodos alternativos.

Melanoma

O melanoma foi o cancro que iniciou, em 1992, o percurso do GS na oncologia, como um método de diagnóstico minimamente invasivo para metástases linfáticas, num estadio precoce. Com Morton e Cochran provou-se que seria possível realizar dissecação regional para aumentar a sobrevida.^{1,7,14} A partir desta data, o procedimento generalizou-se e tornou-se prática comum no tratamento do melanoma.

Actualmente, a biópsia do GS é usada como standard na prática clínica de pacientes com melanomas $\geq 1,0$ mm no estadiamento de Breslow, pois apesar de ser um tumor clinicamente localizável, 1 em 5 pacientes têm metástases ocultas em um ou mais nódulos linfáticos. Estas metástases são demasiado pequenas para serem detectadas ao exame objectivo e muitas vezes não se detectam com ecografia. Se não tratadas, estas metástases crescem e podem inclusivamente deslocar-se para outros locais, como órgãos viscerais, responsáveis pela mortalidade associada à doença.¹⁴

Em muitos centros, faz-se dissecação electiva aos gânglios linfáticos regionais, mas estudos recentes mostram que tal não aumenta a sobrevida. No entanto, observa-se aumento da sobrevida se a dissecação electiva é feita em pacientes que têm metástases.¹⁴

Esta vantagem na sobrevivência é ainda mais evidente em pacientes com melanomas de espessura intermédia de Breslow, porque se pensa que estes estão mais associados com metástases linfáticas, enquanto que o risco de metástases de órgãos viscerais disseminadas por via hematológica estão ainda limitadas.¹⁴

O estudo MSLT-I mostrou que a biópsia do GS melhora o controlo da doença regional e que pode identificar os pacientes com nódulos positivos, aumentando assim a sobrevivência a 10 anos de 42 para 62%, se realizado uma dissecação linfática imediata. Tal aumento na sobrevivência, considera-se excepcional em oncologia.

Com o desenvolvimento da medicina nuclear e com novas técnicas cirúrgicas, actualmente é possível identificar e remover o GS em virtualmente todos os pacientes, pelo que a biópsia do GS assume grande importância.

Outras

O cancro do pénis serviu de modelo para o desenvolvimento do conceito de GS, que foi posteriormente adoptado com sucesso para o cancro da mama e o melanoma. O estadiamento linfático é importante para várias doenças oncológicas urológicas mas a ausência de uma estratégia não invasiva, suficientemente precisa no estadiamento dos nódulos linfáticos, tornou desafiante que as malignidades urológicas dependessem da técnica do GS para o estadiamento e controlo da doença regional.¹⁵ A introdução de técnicas de robótica e o desenvolvimento de câmaras e técnicas de fluorescência, permitiram nos últimos anos grandes avanços na utilização de biópsias do GS no cancro da próstata, cancro da bexiga e cancro renal.¹⁵ Com o contínuo desenvolvimento das técnicas cirúrgicas auxiliadas por robótica, podemos esperar que no futuro surjam novas indicações para a biópsia do GS, nomeadamente no que concerne à patologia urológica.

O papel do GS está a crescer na área do cancro da cabeça e pescoço, sendo actualmente *standard* nos pacientes com carcinoma oral escamoso T1-T2cN0, que é adequado a uma excisão transoral, sem necessidade de ressecção ou reconstrução a nível do pescoço.¹⁶ Existe ainda um enorme potencial de crescimento da utilização da biópsia do GS nos cancros da cabeça e pescoço, nomeadamente nos cancros orais.

Um Futuro (próximo) – as novas técnicas para detecção de GS

A introdução da biópsia do GS no cancro, em geral, e no cancro da mama em específico, foi aquilo que se pode chamar como um dos passos mais inovadores da Medicina Moderna. Não só permitiu reduzir substancialmente a morbilidade associada ao esvaziamento axilar completo (que incluía complicações como linfedema, parestesias, dor, seroma, infecção), como permitiu melhorar a precisão com que o estadiamento oncológico era realizado e deste modo, influenciar a abordagem terapêutica e o prognóstico destes pacientes.

No entanto, como qualquer técnica cirúrgica e procedimento médico, não está isenta de efeitos adversos e complicações, pelo que surgiram num passado recente algumas técnicas que pretendem afirmar-se como novas e seguras alternativas à biópsia do GS. Entre elas destacam-se o verde de indocianina (*indocyanine green* – ICG), o óxido de ferro superparamagnético (*superparamagnetic iron oxide* – SPIO) e o agente de contraste de micro-bolhas detectado por contraste ecográfico (*microbubble contrast agent used in contrast-enhanced ultrasound* – CEUS).

ICG

O agente marcador de verde de indocianina é injectado directamente na mama (por via sub-areolar ou intradermal), sendo que os nódulos sentinela são posteriormente localizados utilizando um sistema de imagem fluorescente.^{17–19}

Esta técnica apresenta uma taxa de identificação do GS perto dos 100%, sem efeitos adversos ao corante reportados.^{13, 17–19} Além disso, quando comparado o verde de indocianina com o corante azul ou quando comparado o ICG com os radioisótopos, a taxa de identificação foi melhor com recurso ao ICG, no entanto os estudos comparativos entre ICG e técnica dupla (corante azul + radioisótopos) são escassos e os que existem apontam para a não superioridade do ICG.^{13, 17–19}

Um potencial benefício da utilização de ICG com fluoroscopia é a possibilidade de visualizar a drenagem linfática da mama e consequentemente identificar o GS. Mesmo na ausência de métodos de imagem fluorescente, o cirurgião a olho nu consegue seguir o trajecto linfático e identificar o GS.^{13, 17–19}

Destaca-se no entanto como desvantagem desta técnica um número superior de GS excisados, quando comparado com a técnica que utiliza só o corante azul (5.4 gânglios *versus* 2.4 respectivamente).^{13, 17-19} Tal deve-se muito provavelmente ao facto do verde de indocianina progredir para níveis mais elevados de gânglios linfáticos, quando comparado com o corante azul, resultando numa excessiva e desnecessária remoção de nódulos, sem no entanto se saber com certezas se factores externos, como a quantidade de corante injectado ou o local de injeção, poderão ou não influenciar estes resultados.^{13, 17-19} As consequências a longo prazo são ainda difíceis de aferir, devido à ausência de estudos com ICG com um *follow-up* alargado. Um potencial uso do verde de indocianina, a ser ainda estudado, é a utilização como substituto dos radioisótopos e em conjunto com o corante azul, uma técnica alternativa que permite o mapeamento dos linfáticos, sem necessidade de utilização de radiação.¹³

CEUS

O agente de contraste de microbolhas, baseado no uso de dispersão com gás hexafluoreto de enxofre, é injectado intradermicamente ao redor da aréola. Os linfáticos da mama visualizam-se depois por contraste ecográfico/ecopotenciador, sendo possível identificar os gânglios sentinela e biopsá-los.²⁰

Esta técnica é revolucionária por permitir em teoria que a biópsia do gânglio sentinela passe a ser feita fora do bloco operatório.¹³ No entanto, os resultados até agora, apesar de poucos estudos realizados, demonstraram a não superioridade face à técnica dupla e com uma taxa de identificação dos GS de apenas 89%.^{13, 20}

SPIO

O agente magnético marcador constituído pela nanopartícula de óxido de ferro superparamagnético é injectado na mama por via sub-areolar ou intradermal. Posteriormente os gânglios sentinela são localizados por um magnetómetro portátil, à semelhança do mecanismo de uma máquina de ressonância magnética (RMN).²¹⁻²⁴ Os estudos relacionados com esta técnica são ainda escassos, um mostrou maior sensibilidade do SPIO quando comparado com o corante azul isolado, outro mostrou menor sensibilidade face à técnica dupla de corante azul com radioisótopos e houve ainda um que mostrou o dobro da taxa de falsos negativos no SPIO quando comparado com o *gold standard*.^{13, 21-24} No entanto, parece haver alguma evidência que a técnica

de SPIO identifica nódulos diferentes daqueles identificados pela técnica dupla, o que justifica a diferença nos falsos negativos.^{13, 21-24} Os potenciais benefícios das nanopartículas incluem o tempo de semi-vida longo, o que permite o seu transporte para teoricamente qualquer parte do mundo e armazenamento durante longos períodos, uma clara vantagem face aos radioisótopos.¹³ Para além disso, não necessitam de protocolos específicos de manuseamento, o que permite que o cirurgião injecte o contraste, sem necessidade de apoio do departamento de medicina nuclear e elimina os problemas de eliminação de resíduos.¹³ Acredita-se até agora que óxido de ferro superparamagnético não constitui uma substância tóxica, pelo que o seu uso na clínica não é perigoso.¹³ Depois de injectado no organismo, e ao fim de um tempo, o próprio sistema imunitário do doente, em concreto os macrófagos, tem a missão de fagocitar as partículas e acumular o ferro. A maior desvantagem, comum à RMN, é a impossibilidade de realizar o procedimento na presença de outras substâncias metálicas, seja no paciente, seja em instrumentos cirúrgicos.¹³ O estudo multicêntrico SentiMAG²⁴, ainda a decorrer, tem como objectivo demonstrar a eficácia do SPIO face à técnica dupla, evidenciar as limitações da técnica e inclusivamente extrapolar resultados positivos para outros cancros, nomeadamente pulmão, colorectal e cancro de pele.

Futuro ou presente?

Estas novas técnicas mostram até agora uma variedade de resultados muito ampla entre os diversos estudos realizados, um reduzido número de pacientes analisados e um *follow-up* curto. Deste modo, devem ser consideradas até ao momento como técnicas exclusivas da área de investigação, até que exista evidência conclusiva que conseguem ser usadas na prática clínica como um método seguro e eficaz para identificação rotineira dos nódulos sentinelas, com uma taxa reduzida de falsos negativos e serem comparadas com o *gold standard* actual de técnica dupla de identificação com corante azul mais radioisótopo, para aferir a não superioridade ou superioridade de um método em relação ao outro.¹³

No entanto, é possível que no futuro consigam afectar a “hegemonia” da técnica dupla de corante azul com radioisótopos no que toca à biópsia do gânglio sentinela. Se mostrarem resultados estatísticos comparáveis com a técnica dupla, poderão suplantá-la principalmente porque superam algumas das limitações da mesma, nomeadamente os

problemas relacionados com os radioisótopos. Não só se evita a exposição de pacientes e pessoal médico à radiação (apesar da dose de radiação ser mínima) como se elimina a necessidade de um departamento especializado em medicina nuclear.

Apesar de ainda não existirem estudos relacionados com os custos destas novas técnicas, será pouco provável que, num futuro próximo, substituam os radioisótopos em hospitais com centros de medicina nuclear já bem estabelecidos, porque o custo de utilização dos radioisótopos é muito baixo (cerca de 15 euros por paciente) ¹³ e porque ainda não há dados claros que demonstrem o benefício clínico destas novas abordagens, face à técnica tradicional. Pelo contrário, poderão vir a ser de extrema importância em países em desenvolvimento, com menos recursos, com dificuldades de acesso aos radioisótopos e com menos capacidade monetária para realizar o investimento inicial necessário à aquisição da sonda de raios γ (cerca de 22 mil euros), ¹³ desde que se consiga provar com significância estatística que, não sendo melhores que a técnica dupla, sejam pelo menos equiparáveis.

Por fim, e mesmo tendo em conta o enorme potencial destas novas abordagens, não pode ser ignorado que, como todas os procedimentos médico-cirúrgicos, existem dificuldades e limitações nestas técnicas e que nenhuma técnica é perfeita ou está isenta de riscos e complicações.

Conclusão - uma opinião pessoal sobre o GS

A biópsia do gânglio sentinela é provavelmente um dos avanços mais relevantes da Medicina Moderna e, sem sombra de dúvida, uma das mais importantes técnicas na área da Cirurgia Oncológica. O desenvolvimento deste procedimento não só modificou a maneira de entendermos a doença oncológica, como teve um impacto positivo no estadiamento, tratamento e prognóstico dos doentes com cancro.

Apesar de ser na área do cancro da mama que mais avanços têm sido feitos no que concerne esta técnica, não nos podemos esquecer que o percurso do gânglio sentinela começou também no melanoma e no cancro do pénis e que existe ainda muito caminho a percorrer nestes e noutros cancros no que toca à biópsia do gânglio sentinela, em específico, e na abordagem loco-regional, no geral.

Se há algo que a História do gânglio sentinela nos ensina é que apesar de algumas ideias parecerem à primeira vista revolucionárias ou até mesmo inconcebíveis, como o primeiro estudo de Morton e Cochran ou, mais recentemente, o Z0011, é possível actuar na história natural do cancro. A biópsia do gânglio sentinela tem vindo a demonstrar resultados claros no que toca à diminuição da mortalidade dos pacientes oncológicos, mas também, ao substituir a necessidade de realização de esvaziamentos ganglionares completos, a diminuição da morbilidade e complicações que daí advinham.

Como qualquer técnica médica cirúrgica, não deve permanecer num estado de estagnação, sendo de fulcral importância que se invista continuamente na investigação que ateste os resultados, eficácia e segurança da técnica de biópsia do gânglio sentinela. Igualmente, deve-se procurar alternativas à técnica mais comumente praticada nos dias de hoje e procurar publicar os resultados destas novas abordagens, que evidenciem ou não a sua superioridade, igualdade ou inferioridade em relação à técnica clássica. Sem sombra de dúvida que estas novas tecnologias necessitam de aprimoramento para demonstrarem resultados robustos que possam servir de comparação com os resultados de muitos anos em que a técnica dupla tem sido posta em prática, mas é já um primeiro passo a sua criação e utilização na área da investigação, para que, de forma contínua, se consiga recolher dados que sirvam de base a uma medicina baseada na evidência e deste modo se consiga oferecer aos pacientes a melhor abordagem possível.

A biópsia do gânglio sentinela, apesar de muito simples na teoria, resulta de inúmeros pequenos passos dados na área da anatomia, patologia, oncologia e cirurgia. Foi a junção de todas estas pontas soltas, que permitiu o desenvolvimento de um procedimento acessível, com implicações muito positivas na vida dos doentes e, de igual modo, ajudou os médicos a darem mais um passo na compreensão de um tema ainda hoje complicado – o cancro.

Hoje sabemos que a abordagem terapêutica do cancro passa por estadiá-lo e que este estadiamento não é possível sem uma correcta abordagem à componente regional e linfática circundante do tumor, devido às implicações que esta via tem na disseminação à distância do tumor primário em metástases. Mais ainda, sabemos hoje que existe um gânglio ou conjuntos de gânglios que “recebe” primeiro esta disseminação tumoral e que detectando este gânglio sentinela não só conseguimos estadiar de forma mais precisa os doentes, como se o removermos conseguimos ainda alterar a progressão da doença. Deste modo, como se impede a disseminação, melhora o prognóstico e a sobrevida dos doentes, o que quando se está a falar de doença oncológica é sempre um bom marcador.

Adicionalmente, a técnica desenvolvida foi também revolucionária ao diminuir a necessidade de procedimentos cirúrgicos profundamente invasivos e estigmatizantes, principalmente quando estamos a falar no caso da mama da mulher, um órgão físico com enorme importância também para a saúde psicológica e emocional.

No passado, o diagnóstico de cancro era praticamente sinónimo de sentença de morte ou de mutilação. Hoje, apesar de continuar a ser uma doença complicada, sabemos que temos mais opções terapêuticas, que conseguimos ajudar os doentes, que conseguimos impedir a progressão da doença em muitos deles, inclusivamente até curar cada vez mais. Nos restantes, que infelizmente ou diagnosticamos tarde demais ou se tratam de cancros muito agressivos, conseguimos dar um final de vida, dentro do possível, em condições humanas.

A biópsia do gânglio sentinela é uma ferramenta na luta contra o cancro, não é a primeira nem há-de ser a última, mas conhecer a sua história e o seu desenvolvimento, mostra-nos que é uma luta passível de um dia ser vencida.

Agradecimentos

Aos meus pais, por serem uma constante fonte de apoio e carinho, por me darem asas para voar, por acreditarem sempre em mim e por ainda não me terem deserdado apesar de com 23 anos ainda não ter saído do ninho.

À minha avó, pela amizade, por me ter passado o gosto por aprender, por me ter ensinado a tabuada e a regra de 3 simples e por ter sido durante anos companheira de estudo, desistindo apenas quando lhe falei em dissecções.

Ao Dr. Rui, por me ter acompanhado sempre ao longo deste processo, pela paciência, pelas críticas construtivas e por me ter passado um “gostinho” sobre o gânglio sentinela e sobre a cirurgia oncológica.

Aos meus amigos, aqueles que ficam para sempre, que estiveram nas festas e nos momentos de pânico pré-oral, que acompanharam aventuras além fronteiras e desesperos de época de exames, que partilham cafés e chocolates, risos e lágrimas e que partilharão tudo o que ainda está para vir.

Ao meu namorado, que leu esta tese 50 vezes, por me aturar hoje e sempre, porque apesar da distância está sempre comigo e porque, após 5 anos de engenharia biomédica, pode finalmente dizer que sabe o que é o gânglio sentinela.

“The Art of Medicine is to cure sometimes, to relieve often, to comfort always”

Ambroise Paré (séc. XVI)

Bibliografia

1. Morton DL, Wen D, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992;127:392-399.
2. Nieweg OE, Uren RF, Thompson JF. The History of Sentinel Lymph Node Biopsy. *Cancer J*. 2015;21(1):3-6. <http://www.journalppo.com/>.
3. Tanis PJ, Nieweg OE, Valdés Olmos R a, Th Rutgers EJ, Kroon BB. History of sentinel node and validation of the technique. *Breast Cancer Res*. 2001. doi:10.1186/bcr281.
4. Neuhaus SJ, Clark MA, Thomas JM. Dr. Herbert Lumley Snow, MD, MRCS (1847-1930): the original champion of elective lymph node dissection in melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2004. doi:10.1245/ASO.2004.02.031.
5. Thompson J, Stretch J, Uren R, Ka V, Scolyer R. Sentinel node biopsy for melanoma: Where have we been and where are we going? *Ann Surg Oncol*. 2004. doi:10.1245/ASO.2004.11.908.
6. D'Angelo-Donovan DD, Dickson-Witmer D, Petrelli NJ. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: A history and current clinical recommendations. *Surg Oncol*. 2012;21(3):196-200. doi:10.1016/j.suronc.2011.12.005.
7. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Final Trial Report of Sentinel-Node Biopsy versus Nodal Observation in Melanoma. *N Engl J Med*. 2014. doi:10.1056/NEJMoa1310460.
8. Goodman S, Connor AO, Kandil D, Khan A. The Ever-Changing Role of Sentinel Lymph Node Biopsy in the Management of Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(January):57-64. doi:10.5858/arpa.2012-0441-RA.
9. Hortobagyi G, Connolly J, D'Orsi C, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Chicago: American Joint Committee on Cancer; 2016.
10. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, et al. Locoregional Recurrence after Sentinel Lymph Node Dissection with or without Axillary Dissection in Patients with Sentinel Lymph Node Metastases: The American College of Surgeons Oncology Group Z0011 Randomized Trial. *Ann Surg*. 2010;252(3):426-433.

doi:10.1097/SLA.0b013e3181f08f32.Locoregional.

11. Fuogo J, Osório F, Costa S, Magalhães A. O estadiamento ganglionar na actualidade. *Rev Port Cir.* 2013;(27):77-83.
12. Motomura K. Sentinel node biopsy for breast cancer : past , present , and future. *Breast Cancer.* 2015:212-220. doi:10.1007/s12282-012-0421-7.
13. Ahmed M, Purushotham AD, Douek M. Novel techniques for sentinel lymph node biopsy in breast cancer : a systematic review. *Lancet Oncol.* 2014;15(8):e351-e362. doi:10.1016/S1470-2045(13)70590-4.
14. Nieweg OE, Cooper A, Thompson JF. Role of sentinel lymph node biopsy as a staging procedure in patients with melanoma : A critical appraisal. *Australas J Dermatol.* 2017;58(2017):268-273. doi:10.1111/ajd.12655.
15. Jakobsen JK. Sentinel node biopsy in uro-oncology : A history of the development of a promising concept. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 2015;33(11):486-493. doi:10.1016/j.urolonc.2015.08.010.
16. Bree R De, Nieweg OE. The history of sentinel node biopsy in head and neck cancer : From visualization of lymphatic vessels to sentinel nodes. *Oral Oncol.* 2015;51(9):819-823. doi:10.1016/j.oraloncology.2015.06.006.
17. Xiong L, Gazyakan E, Yang W, et al. Indocyanine green fluorescence-guided sentinel node biopsy: A meta-analysis on detection rate and diagnostic performance. *Eur J Surg Oncol.* 2018;40(7):843-849. doi:10.1016/j.ejso.2014.02.228.
18. Pitsinis V, Provenzano E, Kaklamanis L, Wishart GC, Benson JR. Indocyanine green fluorescence mapping for sentinel lymph node biopsy in early breast cancer. *Surg Oncol.* 2015;24(4):375-379. doi:https://doi.org/10.1016/j.suronc.2015.10.002.
19. Samorani D, Fogacci T, Panzini I, et al. The use of indocyanine green to detect sentinel nodes in breast cancer: A prospective study. *Eur J Surg Oncol.* 2018;41(1):64-70. doi:10.1016/j.ejso.2014.10.047.
20. Cox K, Sever A, Jones S, et al. Validation of a technique using microbubbles and contrast enhanced ultrasound (CEUS) to biopsy sentinel lymph nodes (SLN) in

pre-operative breast cancer patients with a normal grey-scale axillary ultrasound. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39(7):760-765. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejso.2013.03.026>.

21. Rubio IT, Diaz-Botero S, Esgueva A, et al. The superparamagnetic iron oxide is equivalent to the Tc99 radiotracer method for identifying the sentinel lymph node in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(1):46-51. doi:10.1016/j.ejso.2014.11.006.
22. Thill M, Kurylcio A, Welter R, et al. The Central-European SentiMag study: Sentinel lymph node biopsy with superparamagnetic iron oxide (SPIO) vs. radioisotope. *The Breast*. 2014;23(2):175-179. doi:10.1016/j.breast.2014.01.004.
23. Zada A, Peek MCL, Ahmed M, et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer using the magnetic technique. *Br J Surg*. 2016;103(11):1409-1419. doi:10.1002/bjs.10283.
24. Douek M, Klaase J, Monypenny I, et al. Sentinel Node Biopsy Using a Magnetic Tracer Versus Standard Technique: The SentiMAG Multicentre Trial. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(4):1237-1245. doi:10.1245/s10434-013-3379-6.